

## Влияние отбора на фармакогенетические биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний

Генетическое разнообразие народов России требует применения этно-регионального подхода к фармакогенетическому тестированию. Исследователи разработали геногеографическую технологию, использующую популяционный биобанк и базу данных «Фармакогенетика популяций России и сопредельных стран», для выявления эффектов отбора на примере биомаркеров, значимых для фармакотерапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Среди 24 биомаркеров выделили три класса: близких к селективно-нейтральной изменчивости, подверженных стабилизирующему и дифференцирующему отбору. Созданы геногеографические карты, показывающие эффекты отбора в каждой из 20 метапопуляций. На этих картах выявляются популяции, находящиеся под давлением дифференцирующего отбора и поэтому приоритетные для внедрения этно-регионально адаптированных фармакогенетических протоколов.

В современной медицине увеличивается тренд на персонализацию фармакотерапии, а для этого не обойтись без фармакогенетики, которая позволяет выбирать лекарственные препараты и дозы с учетом генетических особенностей пациента. Геногеографические исследования обеспечивают информацию о том, как в разных популяциях распределены частоты фармакогенетически значимых ДНК-маркеров. Во многих работах показано, что для народонаселения России характерна значительная территориальная изменчивость частот фармакогенетических маркеров, требующая адаптации клинических рекомендаций к конкретным популяциям и этническим группам.

Межпопуляционная генетическая изменчивость существует в условиях отбора: под давлением стабилизирующего отбора межпопуляционные различия биомаркеров нивелируются, под действиями дифференцирующего отбора различия между популяциями увеличиваются. Наиболее простой способ оценки отбора – анализ отклонения межпопуляционных различий по данному биомаркеру от селективно-нейтрального уровня. Селективно-нейтральный уровень различий между популяциями определяется основными факторами микроэволюции популяций – дрейфом генов и миграциями, которые действуют на весь аутосомный геном. Увеличение межпопуляционных различий у конкретного биомаркера по сравнению с селективно-нейтральным уровнем указывает на давление на него дифференцирующего отбора, а уменьшение — на действие стабилизирующего отбора.

Фармакогенетические исследования более всего продвинулись в кардиологической практике, для многих распространенных кардиопрепаратов известны гены, влияющие на чувствительность к ним. Ученые из Медико-генетического научного центра, ранее изучавшие распределение этих ДНК-маркеров в популяциях Северной Евразии, сделали следующий шаг — оценили давление отбора на биомаркеры, значимые для персонализации фармакотерапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в популяциях Европейской части России и сопредельных территорий. Результаты этой работы, проведенной при поддержке гранта РФФИ, опубликованы в журнале *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. Эта работа проведена при поддержке РФФИ (грант № 21-14-00363).

Материалом для исследования послужили образцы ДНК Биобанка Северной Евразии и информация базы данных «Фармакогенетика популяций России и сопредельных стран». 3170 ДНК-образцов из Биобанка Северной Евразии были изучены по 24 биомаркерам ССЗ: ABCB1 (rs1045642), ABCB1 (rs4148738), ABCG2 (rs2231137), ABCG2 (rs2231142), ADRB1 (rs1801252), CES1 (rs2244613), CYP2C19 (rs12248560), CYP2C19 (rs4244285), CYP2C19 (rs4986893), CYP2C8 (rs10509681), CYP2C9 (rs1057910), CYP2C9 (rs1799853), CYP2D6 (rs1065852), CYP2D6 (rs28371725), CYP2D6 (rs3892097), CYP3A4 (rs2242480), CYP3A5 (rs776746), CYP4F2\*3 (rs2108622), P2RY12 (rs2046934), PON1 (rs662), SLCO1B1 (rs4149056), VKORC1 (rs7294), VKORC1 (rs9923231), VKORC1 (rs9934438). В статье дана информация о том, с какими лекарственными препаратами и какими нозологиями связаны эти биомаркеры. Данные об их частотах в 61 популяции Европейской части России и сопредельных стран были объединены с информацией базы данных «Фармакогенетика популяций России и сопредельных стран». Для анализа селективно-нейтральной изменчивости были использованы 1 276 191 SNP для 1293 образцов Биобанка Северной Евразии. Для корректного сравнения и формирования репрезентативных выборок оба массива популяционных данных объединены в 20 метапопуляций в соответствии с общностью этногенеза или региональной принадлежности.

Для того, чтобы выявить давление отбора на биомаркер, необходимо получить две оценки: уровня селективно-нейтральной изменчивости для данного региона и межпопуляционной изменчивости данного ДНК-маркера в этом регионе. Для получения первой оценки авторы использовали непрямой способ оценки через межпопуляционную изменчивость ( $F_{ST}$ ) по совокупности генов (по 1 276 191 SNP-маркерам аутосомного генома). Массив 1293 образцов представителей 57 популяций Восточной Европы Биобанка Северная Евразия, максимально полно охватывает разнообразие коренного народонаселения региона, включающего представителей трех языковых семей – алтайской, индоевропейской, уральской. Для более репрезентативной оценки  $F_{ST}$  и увеличения выборки, популяции объединены в 20 метапопуляций в соответствии с критериями генетического сходства и этногенетического родства. Итоговая средняя оценка селективно-нейтральной дифференциации популяций  $F_{ST}$  полученная по столь большому массиву анализируемых данных, составила  $F_{ST}^{1,24}$ .

Показатели межпопуляционной изменчивости  $F_{ST}^{(i)}$  для каждого  $i$ -того биомаркера ССЗ были рассчитаны по 20

складывается из между популяциями) для биомаркера  $F_{ST}$  (показатель  $F_{ST}^{(i)}$  различий между популяциями, которые возникают в результате действия отбора, индивидуальны для каждого маркера и накладываются на селективно-нейтральную) изменчивость. В случае действия дифференцирующего отбора  $F_{ST}^{(i)} > F_{ST}$ , а в случае стабилизирующего  $F_{ST}^{(i)} < F_{ST}$ .

Биомаркеры с отрицательным значением  $\Delta F_{ST}$  ( $\Delta F_{ST}^{(i)} < 0$ ) были разделены на три условные группы. Восемь биомаркеров с отрицательным значением  $\Delta F_{ST}$  ( $-0,5 < \Delta F_{ST}^{(i)} < 0$ ) условно отнесены к классу ДНК-маркеров, подверженных дифференцирующему отбору ( $F_{ST}^{(i)} > F_{ST}$ ). Следующие восемь биомаркеров, мало отличающиеся от  $F_{ST}$  ( $-0,5 < \Delta F_{ST}^{(i)} < 0,5$ ) отнесены к классу условно селективно-нейтральных. Последние восемь ДНК маркеров с наибольшим отрицательным отклонением от  $F_{ST}$  ( $\Delta F_{ST}^{(i)} < -0,5$ ) условно отнесены к классу ДНК-маркеров, подверженных стабилизирующему отбору (Табл. 2).

Таблица 2

Оценка типа давления отбора для 24 биомаркеров ССЗ по параметру отклонения от селективно-нейтрального уровня  $F_{ST}$

Ген	Маркер	Диапазон частоты	Средняя частота	Средний размер метапопуляции	Меж-популяционные различия	Средняя оценка отбора	Оценка отбора по карте	Тип давления отбора	
		$\Delta q$	$\bar{q}$	$n(i)$	$F_{ST}^{(i)}$	$\Delta F_{ST(i)} = \bar{F}_{ST}$	$\Delta F_{ST(i)} - \bar{F}_{ST(i)}$	Класс отбора	Характеристика класса отбора
VKORC1	rs9923231	0,73	0,53	146	3,45	+2,21	+2,16	DIFF	ДИФФЕРЕНЦИРУЮЩИЙ отбор: изменчивость больше, чем различия между популяциями при селективно-нейтральной изменчивости: $F_{ST(i)} > F_{ST}$
CES1	rs2244613	0,41	0,29	148	3,39	+2,15	+2,39	DIFF	
VKORC1	rs9934438	0,73	0,53	148	3,16	+1,92	+1,88	DIFF	
ABCG2	rs2231137	0,49	0,13	147	2,75	+1,51	+1,72	DIFF	
CYP4F2	rs2108622	0,36	0,23	146	2,28	+1,04	+1,13	DIFF	
CYP2D6	rs1065852	0,33	0,15	79	2,20	+0,96	+0,91	DIFF	
SLCO1B1	rs4149056	0,28	0,19	148	1,86	+0,62	+0,71	DIFF	
VKORC1	rs7294	0,43	0,32	138	1,82	+0,58	+0,53	DIFF	
CYP2D6	rs3892097	0,28	0,13	83	1,58	+0,34	+0,13	NEUTR	Условно СЕЛЕКТИВНО НЕЙТРАЛЬНЫЕ: межпопуляционная изменчивость слабо отличается от селективно-нейтрального уровня: $F_{ST(i)} \approx F_{ST}$
ADRB1	rs1801252	0,44	0,17	52	1,48	+0,24	+0,48	NEUTR	
CYP2C19	rs4986893	0,12	0,01	149	0,97	-0,27	-0,25	NEUTR	
P2RY12	rs2046934	0,33	0,14	75	0,88	-0,36	-0,49	NEUTR	
ABCG2	rs2231142	0,15	0,08	148	0,88	-0,36	-0,49	NEUTR	
ABCB1	rs4148738	0,29	0,49	142	0,79	-0,45	-0,49	NEUTR	
CYP2C19	rs12248560	0,29	0,24	69	0,77	-0,47	-0,47	NEUTR	
CYP2C9	rs1057910	0,26	0,08	142	0,74	-0,50	-0,55	NEUTR	
ABCB1	rs1045642	0,33	0,43	150	0,63	-0,61	-0,59	STAB	СТАБИЛИЗИРУЮЩИЙ отбор: изменчивость меньше селективно-нейтрального уровня: $F_{ST(i)} < F_{ST}$
CYP2D6	rs28371725	0,21	0,06	112	0,62	-0,62	-0,69	STAB	
CYP2C9	rs1799853	0,50	0,09	83	0,61	-0,63	-0,61	STAB	
CYP2C8	rs10509681	0,21	0,09	118	0,58	-0,66	-0,71	STAB	
CYP3A4	rs2242480	0,22	0,12	143	0,47	-0,77	-0,82	STAB	
CYP3A5	rs776746	0,20	0,11	141	0,41	-0,83	-0,86	STAB	
PON1	rs662	0,46	0,31	149	0,28	-0,96	-1,01	STAB	
CYP2C19	rs4244285	0,25	0,15	147	0,28	-0,96	-1,00	STAB	

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, DIFF — биомаркеры, отнесенные к классу действия дифференцирующего отбора, NEUTR — условно селективно нейтральные биомаркеры, STAB — биомаркеры, отнесенные к классу действия стабилизирующего отбора.

Если биомаркеры подвержены действию сильного стабилизирующего отбора, то их межпопуляционные различия сглажены по сравнению с селективно-нейтральной изменчивостью. Дифференцирующий отбор, напротив, указывает на существенные отличия между популяциями по данному биомаркеру и на то, что для разных частей региона может потребоваться выделение отдельных групп, где использование фармакогенетических протоколов будет клинически рациональным. Геногеографический подход показывает, как отбор действует в разных частях анализируемого ареала. С его использованием авторы создали атлас геногеографических карт отбора. Для демонстрации пространственной изменчивости отбора из атласа выбраны по 5 карт каждого класса отбора, наиболее ярко его демонстрирующих: 5 карт биомаркеров, наиболее подверженных дифференцирующему отбору (рисунок 1); 5 карт биомаркеров, наиболее близких к селективно-нейтральной изменчивости (рисунок 2); 5 карт биомаркеров, наиболее подверженных стабилизирующему отбору (рисунок 3). Чем интенсивнее отбор, тем интенсивнее окраска на карте. Области с положительным знаком  $\Delta F_{ST}$ , указывающие на действие дифференцирующего отбора, окрашены в красноватые тона, а территории стабилизирующего отбора с отрицательным знаком  $\Delta F_{ST}$  показаны в синей гамме оттенков.

### Геногеография дифференцирующего отбора (рисунок 1).

На этих картах отбор варьирует в рамках дифференцирующего отбора, но в некоторых метапопуляциях настолько смягчается, что уже близок к селективной нейтральности. Например, на рисунках 1Б и 1Е – на юге и в Приуралье, на рисунке 1Г – на Западном и Центральном Кавказе, а на рисунке 1И кроме Кавказа охватывает метапопуляции северо-запада (карелы, вепсы, поморы) и далее снижение дифференцирующего отбора тянется до правобережья Волги. На рисунке 1Л отбор снижается до селективной нейтральности в центре ареала – во всех трех русских популяциях и у чувашей, а также в Зарубежной Европе и на Восточном Кавказе. На рисунке 1Л для СYP4F2\*3 (rs2108622) давление дифференцирующего отбора меньше, чем у остальных биомаркеров этого класса, а две метапопуляции обозначены синим цветом, указывающим на действие стабилизирующего отбора: удмурты и угры.

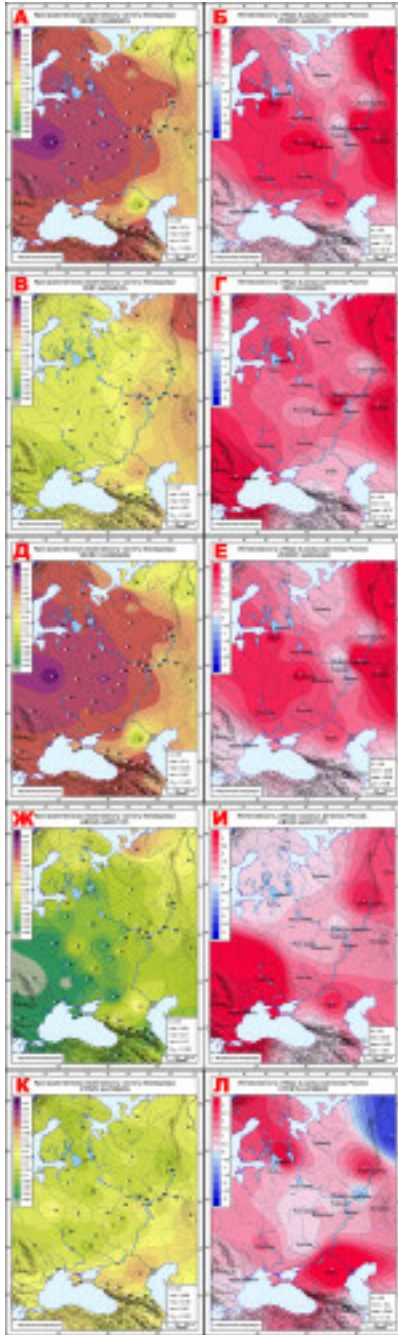


Рисунок 1. Геногеография частоты (А, В, Д, Ж, К) и эффектов отбора (Б, Г, И, Л) для фармакогенетических биомаркеров ССЗ, подверженных дифференцирующему отбору.

### Геногеография условно селективно-нейтральной изменчивости (рисунок 2).

Карты этого класса окрашены в тона обоих типов отбора – дифференцирующего и стабилизирующего, но менее интенсивные. Кроме двух интервалов  $(-0,5 < \Delta < 0,5)$  условной селективной нейтральности мы видим усиление отбора: на карте СYP2D6 (rs3892097) (рисунок 2Б) дифференцирующий отбор (красные тона) проявляется у центральных русских и марийцев, а стабилизирующий – на юге ареала. На карте ADRB1 (rs1801252) (рисунок 2Г) дифференцирующий отбор проявился на северо-востоке и на юге, а стабилизирующий – у вепсов, удмуртов и на Центральном Кавказе. Карта отбора СYP2C19 (rs4986893)

(рисунок 2Е) почти вся окрашена в синие тона близости к стабилизирующему отбору, а дифференцирующий обнаружен только в степной метапопуляции. Схожую картину мы видим и на карте P2RY12 (rs2046934) (рисунок 2И), где выраженный дифференцирующий отбор сосредоточен на Кавказе, с невысокими значениями обнаруживается у коми и южных русских, а остальной ареал принадлежит синим тонам стабилизирующего отбора. За пределы селективной нейтральности незначительно выходят лишь метапопуляции коми-пермяков и Кавказа.

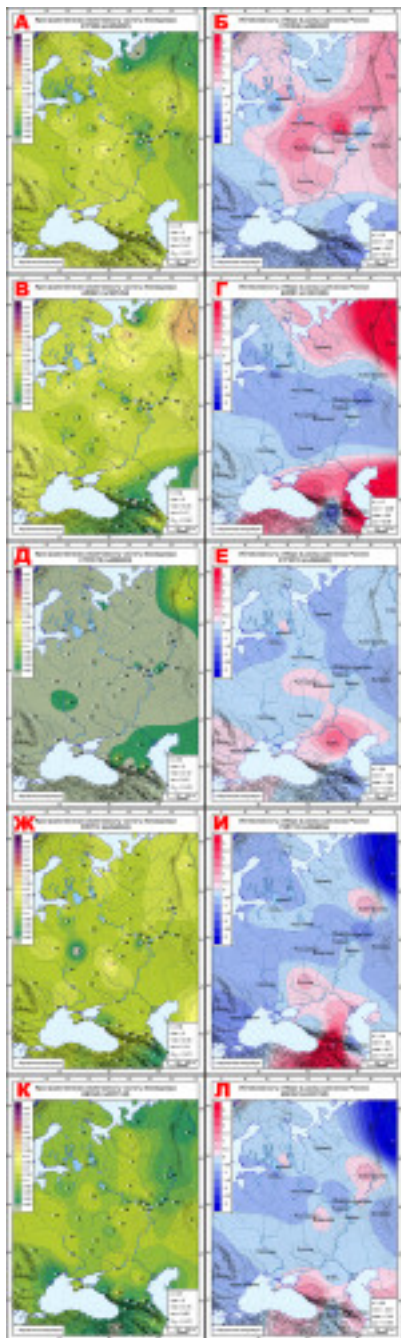


Рисунок 2. Геногеография частоты и эффектов отбора для фармакогенетических биомаркеров ССЗ, условно селективно-нейтральных.

### **Геногеография стабилизирующего отбора (рисунок 3).**

Карты этого блока продолжают тенденцию предыдущего с постепенным нарастанием синих тонов стабилизирующего отбора, но обнаруживая отдельные метапопуляции, где действует дифференцирующий отбор. Так, на карте CYP2C8 (rs10509681) (рисунок 3Б) коридор нейтральных значений тянется от поморов к татарам, переходя у башкир к ярко выраженному дифференцирующему отбору. Селективно-нейтральные значения занимают юго-запад (украинцы, Зарубежная Европа). При этом ядро максимального стабилизирующего отбора (угры) находится вблизи от ядра максимального дифференцирующего отбора (башкиры). Остальные карты этого блока в целом схожи – везде максимальные значения стабилизирующего отбора приходятся на угров, ареалы селективно-нейтральных показателей почти исчезают, уступая ровному ландшафту стабилизирующего отбора. Он нарушается небольшими всплесками дифференцирующего отбора трех SNP у центральных русских.

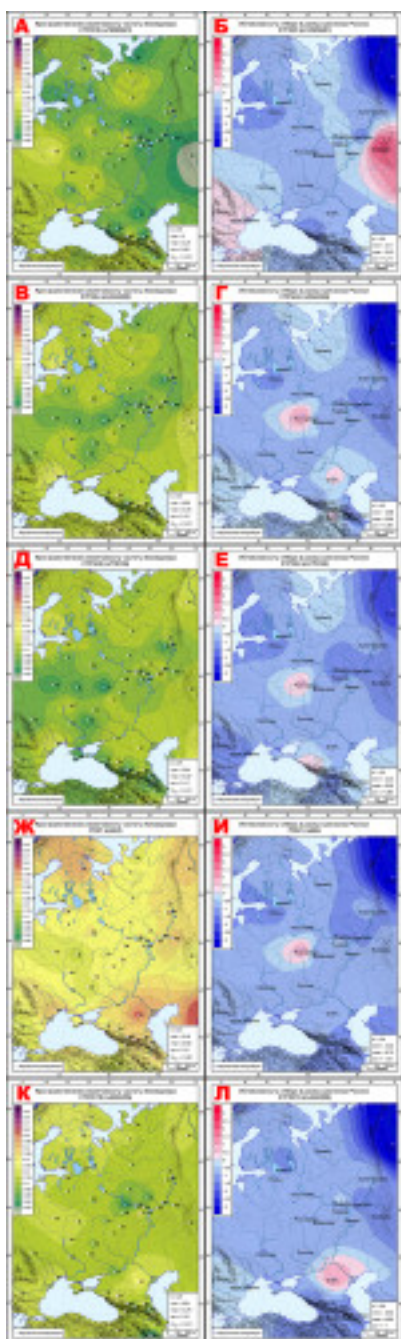


Рисунок 3. Геногеография частоты и эффектов отбора для фармакогенетических биомаркеров ССЗ, подверженных стабилизирующему отбору.

Приведенные карты геногеографического атласа отбора показывают, что даже на территориально близкие популяции могут действовать разные типы отбора. Наиболее показателен Кавказ: например, для P2RY12 (rs2046934) селективно-нейтральная изменчивость характерна для Западного Кавказа, дифференцирующий отбор для Центрального Кавказа, стабилизирующий – для Восточного Кавказа (рисунок 2И). А для ADRB1 (rs1801252) на Центральном Кавказе действует стабилизирующий отбор, а на Западном и Восточном – дифференцирующий (рисунок 2Г).

Предложенный метод анализа биомаркеров, значимых для фармакогенетики, позволяет выделять те из них, на которые стоит обратить внимание при разработке фармакогенетических протоколов в том или ином регионе или группе популяций. Биомаркеры, находящиеся под давлением стабилизирующего отбора, близки по своим показателям у разных этнических групп региона. Селективно-нейтральные маркеры более изменчивы у разных народов. Биомаркеры, подверженные дифференцирующему отбору значительно различаются в разных популяциях. Именно такие биомаркеры требуют разработки этно-регионально адаптированных подходов к использованию фармакогенетических протоколов. Особой осторожности требуют популяции, в которых данный маркер находится под действием сильного дифференцирующего отбора — на картах эти популяции окрашены интенсивным красным цветом. Поскольку изменчивость и остальных биомаркеров обнаруживает отдельные популяции, находящиеся под действием дифференцирующего отбора, то при выявлении приоритетных популяций для внедрения этно-регионально адаптированных подходов к использованию фармакогенетических протоколов необходимо

использовать геногеографические карты отбора.

**Источник:**

Балановская Е. В., Горин И. О., Пономарев Г. Ю., Пылев В. Ю., Белов Р. О., Почешхова Э. А., Абдуллаев Ш. П., Мирзаев К. Б., Сычев Д. А. Геногеографические технологии популяционного биобанка как инструмент оценки эффектов отбора (на примере фармакогенетических биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. 22 (11). 3773. doi:10.15829/1728-8800-2023-3773